

IQWiG-Berichte – Nr. 695

**Inotersen
(hereditäre Transthyretin-
Amyloidose mit
Polyneuropathie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-13
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Inotersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.09.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-13

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Inotersen, Amyloidose – Hereditäre – Transthyretin-Related, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Inotersen, Amyloidosis – Hereditary – Transthyretin-Related, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FAP	familiäre Amyloid-Polyneuropathie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Inotersen ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose). Inotersen ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung hATTR-Amyloidose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Zur Charakterisierung der Zielpopulation zitiert der pU aus dem Text der Zulassung: Inotersen ist zugelassen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose [2]. Laut pU umfasst die Zielpopulation somit grundsätzlich alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung in den entsprechenden Krankheitsstadien.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über 3 Schritte:

Schritt 1) Erwachsene mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose in der GKV im Jahr 2010 bei einer Diagnoserate von 25 %

Der pU entnimmt zunächst dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Tafamidis-Meglumin [3] eine Anzahl von 536 Erwachsenen mit dem Diagnosecode E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in der GKV im Jahr 2010. Diese Anzahl wurde unter Annahme einer Diagnoserate von 25 % geschätzt.

Schritt 2) Erwachsene mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose im Stadium 1 oder 2 in der GKV im Jahr 2010

Untere Grenze (basierend auf Diagnoserate 25 %)

Da das Anwendungsgebiet von Inotersen auf die Familiäre-Amyloid-Polyneuropathie(FAP)-Stadien 1 und 2 beschränkt ist [2], schätzt der pU für die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 den Anteil derjenigen im FAP-Stadium 1 oder 2. Hierzu zieht der pU die Publikation von Coutinho et al. aus dem Jahr 1980 [4] heran. Darin ist für ein Kollektiv von 483 Patientinnen und Patienten, die zwischen den Jahren 1939 und 1979 im Centro de Estudos de Paramiloidose in Portugal registriert wurden, die Verweildauer in den einzelnen FAP-Stadien angegeben. Die Summe der mittleren Verweildauern in den FAP-Stadien 1 (5,6 Jahre) und 2 (4,8 Jahre) hat einen Anteil von 82 % an den über die FAP-Stadien 1 bis 3 summierten mittleren Verweildauern (12,7 Jahre). Durch Multiplikation dieses Anteils mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 schätzt der pU somit als untere Grenze

439 Erwachsene mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose im Stadium 1 oder 2 in der GKV im Jahr 2010 bei einer Diagnoserate von 25 %.

Obere Grenze (basierend auf Diagnoserate 65 %)

Der pU veranschlagt – dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Tafamidis-Meglumin [3] folgend – für die obere Grenze eine Diagnoserate von 65 %. Dazu multipliziert er die zuvor geschätzte, auf einer Diagnoserate von 25 % basierende untere Grenze mit dem Faktor 2,6, der sich aus $65 \% / 25 \%$ ergibt. Somit schätzt der pU als obere Grenze 1143 Erwachsene mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose im Stadium 1 oder 2 in der GKV im Jahr 2010 bei einer Diagnoserate von 65 %.

Schritt 3) Erwachsene mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose im Stadium 1 oder 2 in der GKV im Jahr 2017

Auf Basis der in Schritt 2 für das Jahr 2010 ermittelten Spanne schätzt der pU eine Spanne für das Jahr 2017. Hierzu zieht der pU sowohl für das Jahr 2010 als auch für das Jahr 2017 die jeweilige Anzahl aller in Deutschland lebenden Personen, aller erwachsenen in Deutschland lebenden Personen [5] sowie aller GKV-Versicherten [6,7] heran. Unter der Annahme, dass der Anteil der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung und an den GKV-Versicherten gleich ist, schätzt der pU eine Spanne von 454 (bei Diagnoserate 25 %) bis 1182 (bei Diagnoserate 65 %) Erwachsenen mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose im Stadium 1 oder 2 in der GKV im Jahr 2017. Dies ist laut pU die Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne ist dennoch mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Durch die Operationalisierung über den ICD-10-Diagnosecode E85.1 werden – wie bereits in der Dossierbewertung zu Tafamidis-Meglumin angemerkt [8] – auch Patientinnen und Patienten ohne (manifeste) begleitende Polyneuropathie eingeschlossen. Des Weiteren können über den ICD-10-Diagnosecode E85.1 auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die eine von der hATTR-Amyloidose abweichende Form der heredofamiliären Amyloidose aufweisen.

Zu Schritt 2)

Für den Anteil von 82 % für die Patientinnen und Patienten in den FAP-Stadien 1 und 2 besteht – wie bereits in der Dossierbewertung zu Tafamidis-Meglumin angemerkt [8] – eine Unsicherheit beispielsweise aufgrund der eingeschränkten Aktualität der zugrunde liegenden Studie [4] sowie der ungeklärten Übertragbarkeit auf Deutschland. Eine zusätzliche Unsicherheit besteht dadurch, dass 42,2 % der Patientinnen und Patienten mit ausgewerteten Daten lediglich 1-mal

für die Studie gesehen wurden und für die verbleibenden Patientinnen und Patienten die mittlere Nachbeobachtungszeit mit 4,4 Jahren deutlich niedriger war als die über die FAP-Stadien 1 bis 3 summierten mittleren Verweildauern (12,7 Jahre).

Eine weitere Unsicherheit besteht dadurch, dass unklar ist, ob die wahre Diagnoserate innerhalb der vom pU veranschlagten Spanne (25 % bis 65 %) liegt.

Hinweis zum Einschluss von lebertransplantierten Patientinnen und Patienten

Im Vergleich zum Verfahren zu Tafamidis-Meglumin, in dem eine Anzahl an lebertransplantierten Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation abgezogen wurde [3,8], sind in der vom pU angegebenen Spanne zur GKV-Zielpopulation lebertransplantierte Patientinnen und Patienten nicht abgezogen (siehe auch Abschnitt 3.2.6).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU nimmt nahezu konstante Geburten- und Sterberaten an. Daher seien wesentliche Änderungen für die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht zu erwarten.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen der Zulassung [2]. Laut Zulassung ist Inotersen mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl verbunden. Der pU gibt korrekt an, dass die Behandlung bei einer Thrombozytenzahl $> 100 \times 10^9/l$ 1-mal wöchentlich und bei einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ bis $\geq 75 \times 10^9/l$ 1-mal alle 2 Wochen erfolgt. Der pU weist auch korrekt darauf hin, dass bei einer Thrombozytenzahl $< 75 \times 10^9/l$ die Behandlung zu pausieren und bei einer Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$ die Therapie abubrechen ist.

Der pU gibt an, zur standardisierten Darstellung der Jahrestherapiekosten keine Unterbrechung und keinen Abbruch der Therapie anzunehmen. Die folgende Bewertung bezieht sich auf die vom pU für diese Annahme korrekt abgeleitete Spanne von 26 bis 52 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Zulassung [2].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Inotersen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt die Kosten für die Thrombozytenzählung korrekt unter der Annahme, dass keine Unterbrechung und kein Abbruch der Therapie auftritt (siehe Abschnitt 3.2.1). Er vernachlässigt jedoch Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich ebenfalls aus der Zulassung [2] ergeben. Dazu zählen beispielsweise:

- Überwachung des Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin sowie der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (alle 3 Monate oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger, wenn die Vorgeschichte einer chronischen Nierenerkrankung und / oder Nierenamyloidose besteht)
- Messung der Leberenzyme (4 Monate nach Beginn der Behandlung und danach jährlich oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger)

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Inotersen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 338 055,12 € bis 676 090,74 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient ist plausibel unter der Annahme, dass keine Unterbrechung und kein Abbruch der Therapie auftreten (siehe Abschnitt 3.2.1).

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass sich die Abschätzung der Versorgungsanteile von Inotersen schwierig gestaltet. Derzeit könnten keine validen Angaben über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Inotersen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemacht werden.

Der pU liefert Angaben weder zu den zu erwartenden Therapieabbrüchen noch zu den Kontraindikationen. In der Zulassung [2] sind jedoch Kontraindikationen angegeben. Dazu zählen beispielsweise eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sowie eine schwere Leberfunktionsstörung. Zusätzlich ist der Zulassung die Empfehlung zu entnehmen, bei Patientinnen und Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, die Inotersen-Gabe abzusetzen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Dies ist auf die folgenden Gründe zurückzuführen:

- In der vom pU angegebenen Anzahl wurden auch Patientinnen und Patienten mit einer von der hATTR-Amyloidose abweichenden Form der heredofamiliären Amyloidose oder ohne (manifeste) begleitende Polyneuropathie gezählt.
- Für den Anteil der Patientinnen und Patienten in den FAP-Stadien 1 und 2 besteht eine Unsicherheit
 - aufgrund der eingeschränkten Aktualität der zugrunde liegenden Studie,
 - der ungeklärten Übertragbarkeit auf Deutschland sowie
 - der herangezogenen Verweildauern in den FAP-Stadien 1 bis 3.
- Es ist unklar, ob die wahre Diagnoserate innerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient ist plausibel unter der Annahme, dass keine Unterbrechung und kein Abbruch der Therapie auftreten. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Inotersen ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Inotersen	erwachsene hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	454–1182	<p>Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Dies ist auf die folgenden Gründe zurückzuführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der vom pU angegebenen Anzahl wurden auch Patientinnen und Patienten mit einer von der hATTR-Amyloidose abweichenden Form der hereditären Amyloidose oder ohne (manifeste) begleitende Polyneuropathie gezählt. ▪ Für den Anteil der Patientinnen und Patienten in den FAP-Stadien 1 und 2 besteht eine Unsicherheit <ul style="list-style-type: none"> ▫ aufgrund der eingeschränkten Aktualität der zugrunde liegenden Studie, ▫ der ungeklärten Übertragbarkeit auf Deutschland sowie ▫ der herangezogenen Verweildauern in den FAP-Stadien 1 bis 3. ▪ Es ist unklar, ob die wahre Diagnoserate innerhalb der vom pU veranschlagten Spanne liegt.
<p>a: Angabe des pU FAP: familiäre Amyloid-Polyneuropathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Inotersen	erwachsene hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	338 055,12–676 090,74	Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient ist plausibel unter der Annahme, dass keine Unterbrechung und kein Abbruch der Therapie auftreten. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
<p>a: Angabe des pU; die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42>.
2. European Medicines Agency. Tegsedi: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 06.08.2018 [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_de.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis Meglumini [online]. 07.06.2012 [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
4. Coutinho P, Da Silva AM, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. *Amyloid and Amyloidosis* 1980: 88-98.
5. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 16.09.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2010 [online]. 01.04.2011 [Zugriff: 20.04.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2010.pdf.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 20.03.2018 [Zugriff: 16.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafamidis Meglumini: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-31 [online]. 13.03.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 122). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-31_Tafamidis_Meglumin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.